

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   7 月 2 4 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 2 0 1 2 0 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 2 0 1 2 0 1 ]

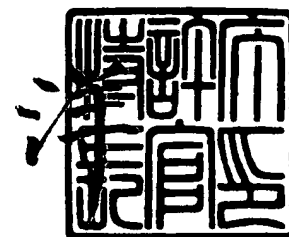
出   願   人  
Applicant(s):            国立循環器病センター総長  
株式会社ブリヂストン

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

2 0 0 5 年   1 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-11285

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘 3 - 1 1 - 1 5 - 3 1 0

    【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町 2 7 - 8

    【氏名】 西 正吾

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県藤沢市亀井野 9 6 7 - 1 7

    【氏名】 根本 泰

【特許出願人】

    【識別番号】 591108880

    【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

    【識別番号】 000005278

    【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

    【識別番号】 100086911

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 重野 剛

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 004787

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステント

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数の拡張可能な管状のステント本体がそれらの長手方向に間隔をあけて配列され、該複数のステント本体の外周面に重なる筒状の外側ポリマーフィルムと該複数のステント本体の内周面に重なる筒状の内側ポリマーフィルムによって一体化されているステントであって、

該外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、該ステント本体の拡張時に該ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになっており、

各ステント本体同士の間の部分にあっては、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されていることを特徴とするステント。

【請求項 2】 請求項 1 において、前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とするステント。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対し非接着となっていることを特徴とするステント。

【請求項 4】 請求項 2 又は 3 において、前記メッシュ状金属部材よりなるステント本体の網目部分において、前記外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが部分的に接着されていることを特徴とするステント。

【請求項 5】 請求項 4 において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは点状に接着されていることを特徴とするステント。

【請求項 6】 請求項 1 又は 2 において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対し部分的に接着されていることを特徴とするステント。

【請求項 7】 請求項 6 において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対し点状に接着されていることを特徴とするステント。

【請求項 8】 請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、複数の微細孔を有する柔軟なポリマー

フィルムであることを特徴とするステント。

【請求項 9】 請求項 2 ないし 8 のいずれか 1 項において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムが該ステント本体に対して非接着となっており、かつ、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが非接着となっている部分において、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間に、生理活性物質、放射性物質及び磁性体よりなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上が充填されていることを特徴とするステント。

【請求項 10】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項において、前記外側ポリマーフィルム及び／又は内側ポリマーフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とするステント。

【請求項 11】 請求項 10 において、前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とするステント。

【請求項 12】 請求項 11 において、前記薬物が、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェプロールアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ 3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoA リダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子 (VEGF)、ラパマイシン、及び FK506 よりなる群から選ばれたものであることを特徴とするステント。

【請求項 13】 請求項 8 ないし 12 のいずれか 1 項において、該微細孔が略均一な間隔をおいて配置されていることを特徴とするステント。

【請求項 14】 請求項 13 において、前記微細孔は、50～500  $\mu\text{m}$  の間隔で設けられ、且つ 5～500  $\mu\text{m}$  の直径を有することを特徴とするステント。

【請求項 15】 請求項 1 ないし 14 のいずれか 1 項において、前記ポリマ

ーフィルムは、ポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系のエラストマー及びこれらの共重合体、並びにこれらのポリマーアロイよりなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とするステント。

【請求項16】 請求項1ないし15のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムは10～100  $\mu$ mの厚さを有することを特徴とするステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は近年血管内療法や外科手術、特に狭窄冠動脈、狭窄頸動脈、胆管、食道の拡張、動脈瘤の閉塞に用いられるステント（管腔内移植片）に関する。詳細には、複数の拡張可能な管状のステント本体をそれらの長手方向に間隔をあけて配列し、ポリマーフィルムによってカバーすると共に一体化したステントに関する。

【0002】

【従来の技術及び先行技術】

従来、虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（PTCA）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞やPTCA施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0003】

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動

脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。従って、将来的にステントの利用分野は益々広がり、ステントは多くの手術で用いられ、特に脳外科の分野での利用にともないステントには極細の径まで網羅すること、高度の柔軟性や可撓性があって屈曲した脈管を通過できることが重要となることが予想される。

#### 【0 0 0 4】

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。これは金属ステント自体が血液に晒されることによってフィブリノーゲンなどの血漿蛋白の吸着や血小板の粘着、凝集が起これ血栓を発生することだけでなく、金属ステントの骨格の凹凸部分へ血小板が凝集することで血栓を発生する場合もある。また金属製ステント本体周辺に凝集した血小板から放出されたサイトカインに起因する血管内膜の肥厚も問題として指摘されている。

#### 【0 0 0 5】

そこで、特開平 1 1 - 2 9 9 9 0 1 号公報には、図 4, 5 に示すように、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を有した柔軟なポリマーフィルム 1 9 で被覆したステント 2 0 が記載されている。なお、図 4 はステント 2 0 を拡張させた状態を示している。

#### 【0 0 0 6】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。特開平 1 1 - 2 9 9 9 0 1 号公報記載のステント 2 0 は、略均質に穿孔されたポリマーフィルム 1 9 を金属製ステント本体の外周面へ嵌装、被覆することにより、該ポリマーフィルム上に血管内皮細胞の適度な生着を促進して血栓発生性を低下させることを目的としたものである。

#### 【0 0 0 7】

本出願人は、この特開平 1 1 - 2 9 9 9 0 1 号公報のステントよりも、血栓発生性が更に低下され、内膜肥厚が顕著に抑制されたステントとして、ステント本体の内周面及び外周面の双方に、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルムを被着したステントを先に特許出願した（特願 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1 号）。この特願 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1 号のステントであれば、ステント本体の外周面だけでなく、内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されているため、金属材料が血液と接触することがなくなり、内周面がポリマーフィルムによる平滑な面となるため、血栓の発生をより一層確実に抑制することができる。

#### 【 0 0 0 8 】

ところで、このようなステントを、屈曲した脈管内に通過させるために、ステントには、その脈管の形状に倣って柔軟に屈曲し得ることが要求される。そこで、本出願人は、血栓発生性と内膜の肥厚が更に低下されると共に、屈曲性にも優れたステントとして、複数のステント本体をそれらの長手方向に配列し、ポリマーフィルムによって一体化したステントを先に特許出願した（特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8 号）。

#### 【 0 0 0 9 】

この特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8 号のステントについて図 6， 7 を参照して説明する。図 6 はステントの斜視図、図 7（a）は図 6 の VII - VII 線に沿う断面図、図 7（b）は図 7（a）の B 部分の拡大図である。図 6， 7 に例示される通り、特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8 号のステント 1 1 は、複数のステント本体 1 0 が同軸的に配列され、ポリマーフィルム 1 2 によって内外両周面が被覆され、且つ該ポリマーフィルム 1 2 によって一体化されたものである。

#### 【 0 0 1 0 】

複数のステント本体 1 0 は、好ましくは高精度に同軸的に 1 列に配置され、内外両周面に柔軟なポリマーフィルム 1 2 が被着され、連続筒状とされる。このポリマーフィルム 1 2 は、ステント本体の繋ぎ目同士の間においても筒状に存在し、ステント 1 1 の内周面及び外周面の双方において一端から他端まで、ポリマーフィルム 1 2 が連続して存在する。

#### 【 0 0 1 1 】



このようなステント 1 1 であれば、複数のステント本体 1 0 で構成され、ステント 1 0, 1 0 同士の間で柔軟に屈曲し得るため、屈曲した脈管内にも容易に通過させることができる。

**【 0 0 1 2 】****【特許文献 1】**

特開平 1 1 - 2 9 9 9 0 1 号公報

**【特許文献 2】**

特願 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1 号

**【特許文献 3】**

特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8 号

**【 0 0 1 3 】****【発明が解決しようとする課題】**

近年、ステントの適用分野はより一層拡大され、ステント本体は、屈曲した脈管内を通過させるために弓形に変形することが可能な、柔軟で形状記憶性のある材質で作成されたり、更には留置しようとする脈管部位の形（弓形に曲がった部位など）に追従して変形して拡張することが要求され、弓形などにも変形させて拡張させることができるステント本体が開発されている。

**【 0 0 1 4 】**

しかし、特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8 号のステントでは、ステント本体を内周及び外周の両面から柔軟なポリマーフィルムで完全に密着させて被覆しているため、ステント本体の拡張時に該ポリマーフィルムに捻れが生じ、皺が入ったり破れたりするなどの問題がある。特に、幾何学的に変形して半径方向へ拡張するステント本体を配列させたものにあつて、各ステント本体の変形が複雑である場合や、変形の程度が大きい場合に、この問題が顕著である。

**【 0 0 1 5 】**

従って、本発明は、柔軟に屈曲可能で、更にステント本体の変形、拡張にも柔軟に追従し得るステントを提供することを目的とする。

**【 0 0 1 6 】****【課題を解決するための手段】**

本発明のステントは、複数の拡張可能な管状のステント本体がそれらの長手方向に間隔をあけて配列され、該複数のステント本体の外周面に重なる筒状の外側ポリマーフィルムと該複数のステント本体の内周面に重なる筒状の内側ポリマーフィルムによって一体化されているステントであって、該外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、該ステント本体の拡張時に該ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになっており、各ステント本体同士の間の部分にあっては、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されていることを特徴とする。

#### 【0017】

本発明のステントは、ステント本体の拡張時に外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになっており、ステント拡張時には、ステント本体は外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間で滑りながら拡張するため、ポリマーフィルムが捻れたり破れたりすることがない。また、各ステント本体同士の間の部分にあっては、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されているため、ステント拡張時には、内側ポリマーフィルムがこの接着部分に引っ張られることにより、全体の拡張に追随する。従って、如何なる構造のステントにおいても、その外周面も内周面もポリマーフィルムで被覆して血栓発生性を低減した上で良好な、屈曲性、脈管追従性、柔軟性を得ることができる。

#### 【0018】

本発明において、ステント本体の拡張時に外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになるためには、好ましくは、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に対して、非接着とすれば良い。また、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に対して部分的に、好ましくは点状に接着させても良い。

#### 【0019】

##### 【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。図1(a)は本発明のステントの実施の形態を示す斜視図、図1(b)は図1(a)のB-B線に沿う断

面図、図 1 (c) は図 1 (b) の C 部分の拡大図である。図 2, 3 はステント本体の斜視図である。なお、図 1 (b), (c) は模式図であり、特に厚さについては実際よりも著しく厚く示されている。

#### 【0020】

図 1 に例示される通り、この実施の形態に係るステント 1 は、複数個の拡張可能な管状のステント本体 10 がそれらの長手方向に間隔をあけて配列され、外側ポリマーフィルム 2 及び内側ポリマーフィルム 3 によって内外両周面が被覆され、且つ該ポリマーフィルム 2, 3 によって一体化されたものである。

#### 【0021】

本発明のステントを構成するステント本体は、長さが 2 ~ 40 mm 程度であり、直径が長さの 10 ~ 100 %、特に 10 ~ 50 % 程度で、厚さ（管状部の肉厚）が 5 ~ 500  $\mu$ m、より好ましくは 10 ~ 100  $\mu$ m の管状である。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図 2 の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

#### 【0022】

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金、コバルト・クロム・ニッケル鉄合金等が例示される。また、ニッケル・チタン合金、コバルト・クロム・ニッケル鉄合金などからなるステント本体は、形状記憶させるために好ましくは熱処理が施される。この熱処理は、例えば、ステント本体にニッケル・チタン合金のひとつのニチノールを使用した場合には、拡張させた形状において、マルテンサイト相からオーステナイト相へ結晶構造が変換されることによって形状記憶させ、ステント本体に自己拡張性を付与することができる。また、金属以外でもポリエーテルエーテルケトン、芳香族ポリアミド、ポリイミドなどの機械的強度に優れた樹脂をステント基材に使用することを可能である。

#### 【0023】

本発明では、このステント本体が複数個、好ましくは 2 ~ 10 個、特に好まし

くは2～5個、それらの長手方向に配列され、ステント本体同士の間、好ましくはステント本体の直径の0.1～1000%程度、より好ましくは1～500%程度の間隔が形成される。

#### 【0024】

なお、本発明のステントは、前述の如く、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間でステント本体がずれ動くことができ、このため、屈曲性、変形追随性に優れるものであるため、ステント本体は必ずしもその全体形状が直管状である必要はなく、ステントを構成する複数のステント本体のうちの1個又は複数個が略L字形、略く字形に屈曲した曲管形状であっても良い。つまり、留置しようとする脈管の形状に適切な全体形状を執刀医が選択することも可能である。

#### 【0025】

複数のステント本体は、好ましくは高精度に同軸に1列に配置され、内外両周面に柔軟なポリマーフィルムが被覆され、連続筒状とされる。このポリマーフィルムは、ステント本体の繋ぎ目同士の間においても筒状に存在し、ステント1の内周面及び外周面の双方において一端から他端まで、ポリマーフィルムが連続して存在する。

#### 【0026】

図1のステント1にあっては、外側ポリマーフィルム2と内側ポリマーフィルム3とは、ステント本体10の拡張時に、ポリマーフィルム2、3とステント本体10とがずれ動き得るように、外側ポリマーフィルム2及び内側ポリマーフィルム3は、ステント本体10に対して非接着となっており、ステント本体10、10同士の間の部分及びステント本体10が存在しない両端部においてのみ、外側ポリマーフィルム2と内側ポリマーフィルム3とが接着されている。図1において、4はポリマーフィルム2、3の接着部を示す。

#### 【0027】

外側ポリマーフィルム2及び内側ポリマーフィルム3の柔軟性ポリマーフィルムの構成材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコー

ン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

#### 【0028】

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレタン結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーのフィルムは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

#### 【0029】

このセグメント化ポリウレタンポリマーフィルム等のポリマーフィルムは10～100  $\mu\text{m}$ 特に20～50  $\mu\text{m}$ の厚さを有することが好ましい。

#### 【0030】

このポリマーフィルムには複数の微細孔が設けられていることが好ましい。この微細孔は、ランダムに配置されても良いが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でも良い。好ましくは、直径が5～500  $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは20～100  $\mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化することがある。

#### 【0031】

この微細孔の配置密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内膜組織の侵入が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増

殖が十分に生じない。従って、微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは、 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば  $10 \sim 50$  本の直線からなる。

#### 【0032】

このように、外側ポリマーフィルム 2 及び内側ポリマーフィルム 3 がステント本体 10 と非接着で、ステント本体 10、10 同士の間と両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム 2 と内側ポリマーフィルム 3 とが接着されているステント 1 は、例えば、本出願人による特願 2003-169150 号に記載されているような方法を応用して製造することができる。即ち、複数のステント本体を 2 本の管状ポリマーフィルムによって挟み込み、金型内でステント本体 10、10 同士の間と両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム 2 と内側ポリマーフィルム 3 とを熱融着する方法である。

#### 【0033】

なお、ポリマーフィルムの微細孔は、上記製造方法により外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に被覆した後、レーザー等により穿孔して設けることができる。

#### 【0034】

このようなステントにおいて、ステント本体 10 が存在する部分の外側ポリマーフィルム 2 及び内側ポリマーフィルム 3 との間の空間 5 は、単なる空隙であっても良く、薬剤、その他の充填剤を充填しても良い。単なる空隙とした場合、この部分が空気で膨らんでいることにより、ポリマーフィルム 2、3 同士の貼り付きを防止することができる。

#### 【0035】

また、薬剤等を充填する場合、充填物としては、例えば、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑

制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナー抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506等の薬剤を含む生理食塩水などの水溶液、グリセリン、エチレングリコール、アルコール類などの親水性溶媒による溶液、アタクチックPP、EVA、低分子量PE、シリコンオイル、ゼラチン、コラーゲン、ヒアルロン酸、プルランなどが挙げられる。これらの充填物は、ポリマーフィルムの微細孔から徐々に放出される徐放性を付与することもできる。また、放射性物質や磁性粉体などを充填することもでき、この場合には、癌化した脈管部位の治療において、放射線による癌進行の抑制、電磁誘導発熱による癌の温熱療法を行うことができる。更に、磁性体を充填することにより、狭窄血管へのステント留置後の治療において、体外からの磁力印加による電磁誘導によってステントを振動させて患部を刺激することで血管平滑筋細胞を合成型から収縮型へ形質転換及び／又は分化誘導することで平滑筋細胞の過剰増殖を抑制することができる。このような電磁誘導によるステントの発熱、振動、微弱電流処理は、いずれも低侵襲な予後管理方法であるといえる。

#### 【0036】

このような充填物は、前記した一例の方法によってステントを製造する際に、ステント本体を2本の管状ポリマーフィルムによって挟み込み、一方の最端部に設置したステント本体10の最端部側の端部分においてのみ外側ポリマーフィルム2と内側ポリマーフィルム3とを熱融着することで形成される袋状のポケット部分に充填物を注入し、隣接するステント本体10同士の間の外側ポリマーフィルム2と内側ポリマーフィルム3とを熱融着し、逐次この充填物の注入及び熱融着操作を繰り返すことにより、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間に充填することができる。充填物を前記袋状のポケット毎に変え、複数種類の充填物を使用することも可能である。

#### 【0037】

本発明のステントにあつては、ステント本体の拡張時のポリマーフィルムとス

テント本体とのずれ動きを阻害しない範囲で、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムがステント本体に対して部分的に接着されていても良い。この場合、例えば、直径 $1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 程度の点状の接着部を散点状に設けることが挙げられ、このように部分的にポリマーフィルムをステント本体に接着することにより、ステントの拡張時における内側ポリマーフィルムの拡張追随性を高めることができる。

#### 【0038】

このように、点状の接着部を設ける場合、例えば、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体との間の接着予定部に光硬化性樹脂を充填しておき、点状の接着部の直径と同等の大きさに光径を絞ったレーザー光などを照射して光硬化性樹脂を硬化させて接着する方法が挙げられる。

#### 【0039】

また、このようにして形成した接着部に更にレーザー穿孔を行っても良い。例えば、直径 $50 \mu\text{m}$ の点状の接着部のほぼ中央部に直径 $30 \mu\text{m}$ 程度の穿孔を形成することができ、そのような穿孔を設けることにより、前述の如く、血管内皮細胞の生着が促進される。

#### 【0040】

また、本発明のステントにあっては、ステント本体の拡張時のポリマーフィルムとステント本体とのずれ動きを阻害しない範囲で、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムがメッシュ状ステント本体の網目部分において、部分的に互いに接着されていても良い。この場合、例えば、直径 $1 \sim 10000 \mu\text{m}$ 程度の点状の接着部を、メッシュ状ステント本体の網目部分、即ち、ステントスロット部分に点状に設けることが挙げられ、このようにステントスロット部分で内外のポリマーフィルム同士を点状に接着（ピンポイント接着）することによっても、ステントの拡張時における内側ポリマーフィルムの拡張追随性を高めることができる。

#### 【0041】

このように、ステントスロット部分に点状の接着部を設ける場合も前述の如く、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間の接着予定部に光硬化性



樹脂を充填しておき、点状の接着部の直径と同等の大きさに光径を絞ったレーザー光などを照射して光硬化性樹脂を硬化させて接着する方法が挙げられる。また、外周面に複数のピンが突設された加熱ローラーを用い、ステント本体に内外ポリマーフィルムを被せたものをマンドリル（マントレル）に装着し、加熱ローラーでマンドリル上を加熱加圧して内外ポリマーフィルムを点状にステントスロット部分で熱融着する方法を採用することもできる。

#### 【0042】

また、このようにして形成した接着部に更にレーザー穿孔を行っても良く、例えば、直径  $50\mu\text{m}$  の点状の接着部のほぼ中央部に直径  $30\mu\text{m}$  程度の穿孔を形成することができ、そのような穿孔を設けることにより、前述の如く、血管内皮細胞の生着が促進される。

#### 【0043】

本発明では、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムを構成するセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムなどの基材ポリマーフィルムが、生体内分解性ポリマーによってコーティングされても良い。このような生体内分解性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリギオキサノン、キチンなどが例示される。

#### 【0044】

また、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させても良い。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して、早期にステント内面を内皮細胞により被覆するのに有効である。

#### 【0045】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長

因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子（VEGF）、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

#### 【0046】

なお、この生体内分解性ポリマーのコーティング層は、ステントを生体内分解性ポリマー溶液に浸漬することにより形成することができる。ポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に紫外線などによって重合を促進しても良い。この生体内分解性ポリマー溶液中に上記の治療薬を配合すると、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

#### 【0047】

本発明のステントは、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングされても良い。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

#### 【0048】

##### 【実施例】

以下に実施例及び比較例を挙げて本発明をより具体的に説明する。

#### 【0049】

##### 実施例 1

ステント本体として、図2に示す直径4mm、長さ7mm、厚さ0.1mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。図3は、拡張した後の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、直径8mm、長さ7mm、厚さ0.1mmである。

#### 【0050】

3個のこの金属ステント本体10の内周面及び外周面を、それぞれ厚さ30 $\mu$

mのセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムで被覆して一体化したステントを製造した。

#### 【0 0 5 1】

具体的には、外径3.8 mmの熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン製ミラクトランE980）製のチューブを外径3.5 mmで、1 mm長さのSUS440部分と7 mm長さのPTFE部分を交互に、凹凸なしで配置したマントレルへ嵌装し、4℃の冷蔵庫中に保管した。3個のステント本体10を略1 mm間隔で並べ、この内側へ前記樹脂チューブを嵌装したマントレルを通した。

#### 【0 0 5 2】

次に、外径4.3 mmの熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン製ミラクトランE980）製のチューブを外径4.1 mmのPTFE製マントレルへ嵌装し、この端部を前記3個のステント本体と樹脂チューブを積層して嵌装したマントレルの端部と中心を合わせて接続し、メタノール中で超音波を印加しながら外径4.3 mmのチューブをマントレルから滑らして、3個のステント本体の上へ配置した。

#### 【0 0 5 3】

このようにして、外側から外径4.3 mmの樹脂チューブ、3個のステント本体、外径3.8 mmの樹脂チューブ、外径3.5 mmで1 mm長さのSUS440部分と7 mm長さのPTFE部分を交互に凹凸なしで配置したマントレルが積層され、この状態でステント本体10とステント本体10同士の間と両端部分を圧着できる構造の金型内でステント本体10とステント本体10同士の間と両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム2と内側ポリマーフィルム3とを熱融着して、ステント本体の外周面に外側ポリマーフィルムを被せると共にステント本体の内周面に内側ポリマーフィルムを被せた。ステント本体同士の間隔は1.0 mmとした。

#### 【0 0 5 4】

##### 比較例 1

実施例 1 において、ステント本体として、図 2 に示す直径 4 mm、長さ 25 mm、厚さ 0.1 mm のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。内径 4.1 mm

mのPTFE製成型型を中心を軸に6000rpmにて回転させ、この中へ注入位置を成型型の軸心方向移動させながらポリウレタン樹脂の10%THF溶液を供給し、次いで60℃で加熱させて厚さ30 $\mu$ mの外層用ポリマーフィルムを形成した。この中へ3個のステント本体を1mm間隔で配置し、同様に成型型を回転させながら、ポリウレタン樹脂のTHF溶液を供給して被膜化させることにより、ステント本体が存在する外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをも全体的に接着したこと以外は実施例1と同様にしてステントを製造した。内層用ポリマーフィルムの厚さは30 $\mu$ mであった。

#### 【0055】

実施例1及び比較例1で製造したステントをそれぞれ拡張させたところ、実施例1のステントは、ポリマーフィルム間でステント本体が滑り動いて拡張するため、ポリマーフィルムに捻れや皺が生じることなく、無理なく拡張させることができたが、比較例1のステントは、ポリマーフィルムとステント本体とが完全に密着しているため、ポリマーフィルムに捻れや皺が生じ、ステントの拡張や大きな変形、屈曲には耐え得ないことが確認された。

#### 【0056】

##### 【発明の効果】

以上詳述した通り、本発明によれば、外周面及び内周面をポリマーフィルムで被覆して血栓発生性を低減したステントであって、柔軟に屈曲可能で、如何なるステント本体の変形、拡張にも柔軟に追随し得るステントが提供される。

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1(a)は本発明のステントの実施の形態を示す斜視図、図1(b)は図1(a)のB-B線に沿う断面図、図1(c)は図1(b)のC部分の拡大図である。

##### 【図2】

ステント本体の斜視図である。

##### 【図3】

拡張させたステント本体の斜視図である。

**【図 4】**

特開平 1 1 - 2 9 9 9 0 1 号公報のステントの斜視図である。

**【図 5】**

拡張させた図 3 のステントの斜視図である。

**【図 6】**

特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8 号のステントの模式的な斜視図である。

**【図 7】**

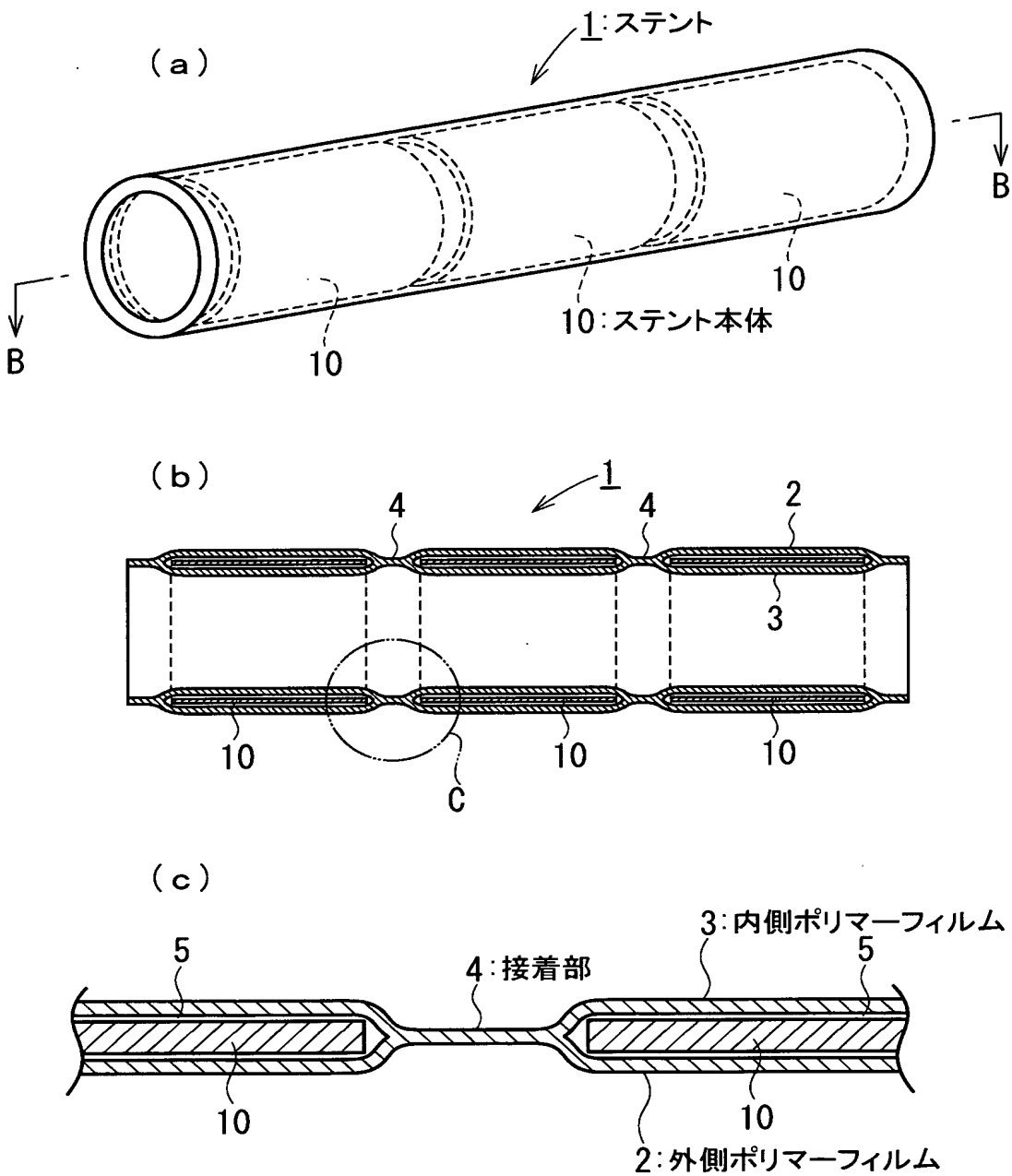
(a) 図は図 6 のVII-VII線断面図、(b) 図は(a) 図のB部分の拡大図である。

**【符号の説明】**

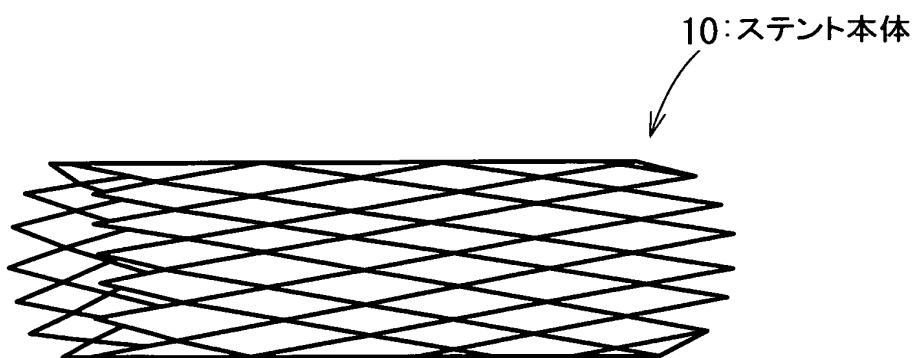
- 1    ステント
- 2    外側ポリマーフィルム
- 3    内側ポリマーフィルム
- 4    接着部
- 5    空間
- 1 0   ステント本体

【書類名】 図面

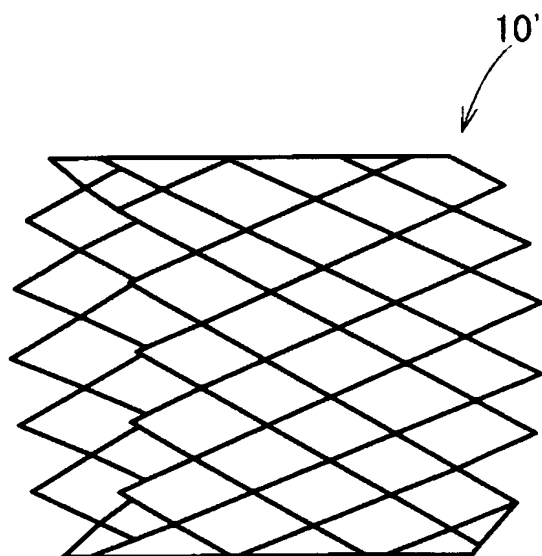
【図 1】



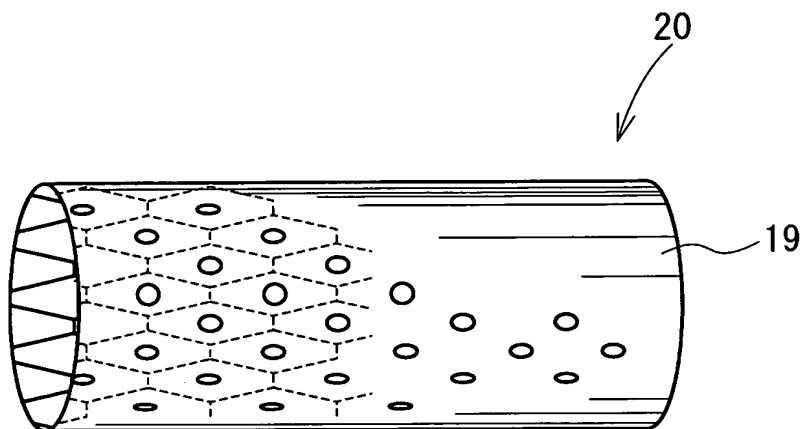
【図 2】



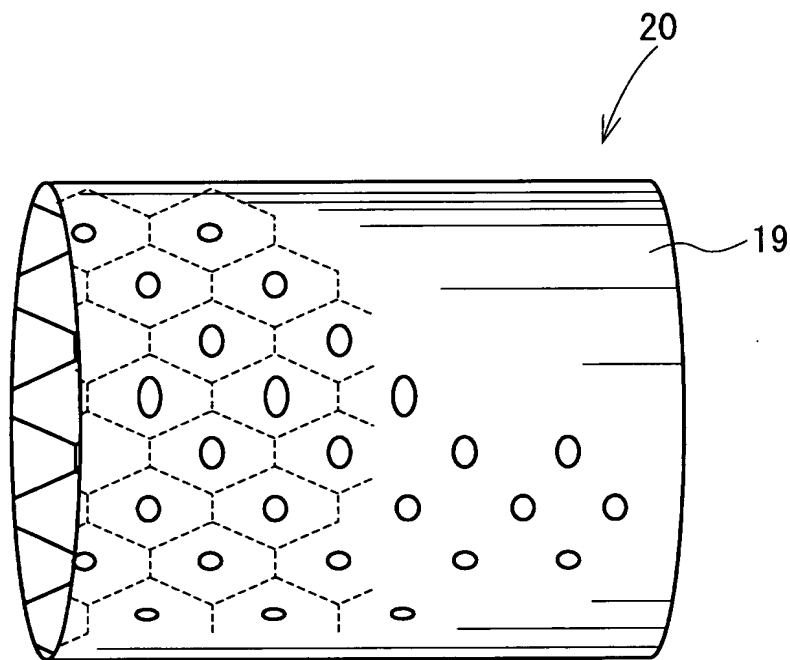
【図 3】



【図 4】

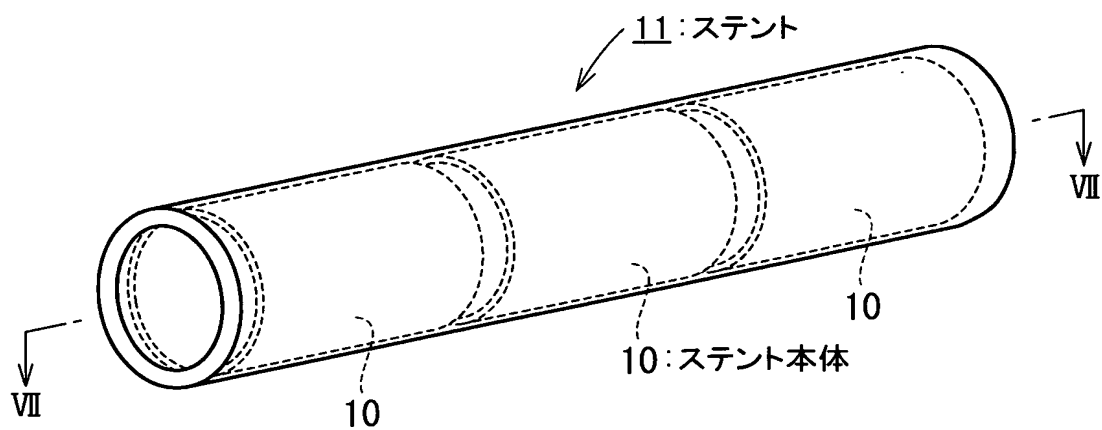


【図 5】

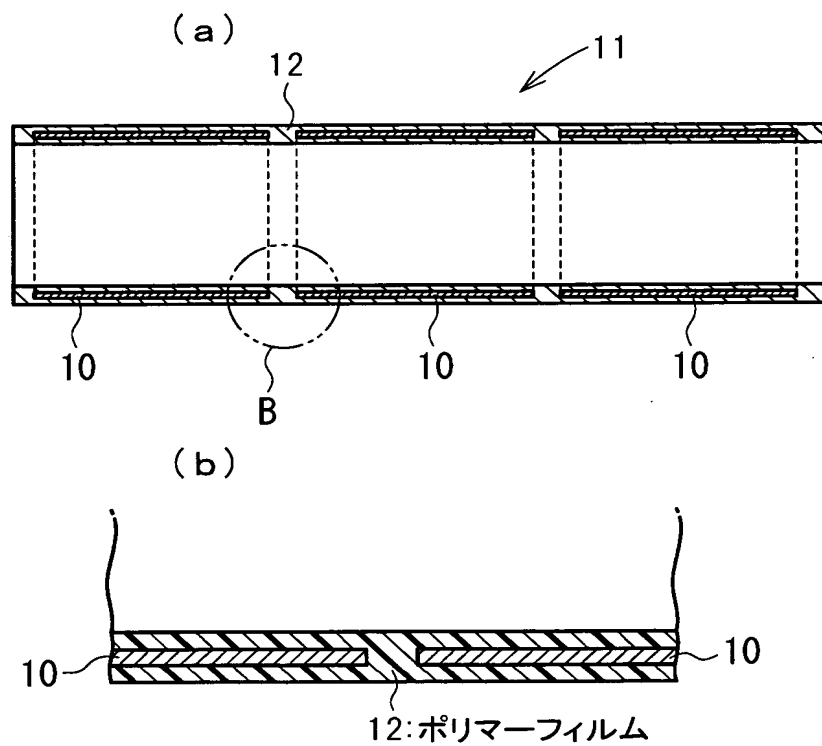




【図 6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 外周面及び内周面をポリマーフィルムで被覆して血栓発生性を低減したステントであって、柔軟に屈曲可能で、更にステント本体の変形、拡張にも柔軟に追従し得るステントを提供する。

【解決手段】 複数の拡張可能な管状のステント本体 10 をそれらの長手方向に間隔をあけて配列し、ポリマーフィルム 2, 3 によって一体化したステント 1。ステント本体 10 の拡張時に外側ポリマーフィルム 2 及び内側ポリマーフィルム 3 とステント本体 10 とがずれ動き得るように、外側ポリマーフィルム 2 及び内側ポリマーフィルム 3 はステント本体 10 に対し非接着となっており、ステント本体 10, 10 同士の間の部分にあっては、外側ポリマーフィルム 2 と内側ポリマーフィルム 3 とが接着されている。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-201201
受付番号	50301224304
書類名	特許願
担当官	鎌田 証規 8045
作成日	平成15年 7月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月24日

特願 2 0 0 3 - 2 0 1 2 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 9 1 1 0 8 8 8 0 ]

1. 変更年月日 1 9 9 1 年 5 月 2 4 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府吹田市藤白台 5 丁目 7 番 1 号

氏 名 国立循環器病センター総長

特願 2 0 0 3 - 2 0 1 2 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 2 7 8 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 0 番 1 号

氏 名

株式会社ブリヂストン